

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 241/18, A61K 31/495, C07D 237/16, 237/14, 253/06, 253/08, 491/04, 241/20, 237/18, 237/20, 237/22, 403/12</b>		<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/27070</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Juni 1998 (25.06.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/06778</b>  (22) Internationales Anmeldedatum: 4. Dezember 1997 (04.12.97)  (30) Prioritätsdaten: 196 52 763.5      18. Dezember 1996 (18.12.96)    DE 197 00 884.4      13. Januar 1997 (13.01.97)      DE  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AMBERG, Wilhelm [DE/DE]; Schälzigweg 79, D-68723 Schwetzingen (DE). JANSSEN, Rolf [DE/DE]; C 2.20, D-68159 Mannheim (DE). KLING, Andreas [DE/DE]; Riegeler Weg 14, D-68239 Mannheim (DE). KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE). RIECHERS, Hartmut [DE/DE]; Müller-Thurgau-Weg 5, D-67435 Neustadt (DE). HERGENRÖDER, Stefan [DE/DE]; Hans-Böckler-Strasse 108, D-55128 Mainz (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-67256 Weisenheim (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE).		(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).  (81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.          Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: HETEROCYCLIC CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, THE PRODUCTION AND USE THEREOF AS ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS  (54) Bezeichnung: HETEROZYKLISCHE CARBONSÄUREDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ENDOTHELINREZEPTORANTAGONISTEN  (57) Abstract <p>The present invention relates to carboxylic acid derivatives of formula (I), wherein the substituents have the meaning cited in the description, as well as to the production and use of said substances as endothelin receptor antagonists.</p> <div style="text-align: center;"> <math display="block">  \begin{array}{c}  R^4 \\    \\  R^5 - W - C - CH - Q - \begin{array}{c} X - Y \\ \diagup \quad \diagdown \\ N = Z \end{array} - R^2 \\    \quad   \\  R^3 \quad R^1  \end{array}  \quad (I)  </math> </div>			
(57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäurederivate der Formel (I), wobei die Substituenten die in der Beschreibung erläuterte Bedeutung haben, die Herstellung und Verwendung als Endothelin-rezeptorantagonisten.</p>			

### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

<b>AL</b>	Albanien	<b>ES</b>	Spanien	<b>LS</b>	Lesotho	<b>SI</b>	Slowenien
<b>AM</b>	Armenien	<b>FI</b>	Finnland	<b>LT</b>	Litauen	<b>SK</b>	Slowakei
<b>AT</b>	Österreich	<b>FR</b>	Frankreich	<b>LU</b>	Luxemburg	<b>SN</b>	Senegal
<b>AU</b>	Australien	<b>GA</b>	Gabun	<b>LV</b>	Lettland	<b>SZ</b>	Swasiland
<b>AZ</b>	Aserbaidsschan	<b>GB</b>	Vereinigtes Königreich	<b>MC</b>	Monaco	<b>TD</b>	Tschad
<b>BA</b>	Bosnien-Herzegowina	<b>GE</b>	Georgien	<b>MD</b>	Republik Moldau	<b>TG</b>	Togo
<b>BB</b>	Barbados	<b>GH</b>	Ghana	<b>MG</b>	Madagaskar	<b>TJ</b>	Tadschikistan
<b>BE</b>	Belgien	<b>GN</b>	Guinea	<b>MK</b>	Die ehemalige jugoslawische	<b>TM</b>	Turkmenistan
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>GR</b>	Griechenland		Republik Mazedonien	<b>TR</b>	Türkei
<b>BG</b>	Bulgarien	<b>HU</b>	Ungarn	<b>ML</b>	Mali	<b>TT</b>	Trinidad und Tobago
<b>BJ</b>	Benin	<b>IE</b>	Irland	<b>MN</b>	Mongolei	<b>UA</b>	Ukraine
<b>BR</b>	Brasilien	<b>IL</b>	Israel	<b>MR</b>	Mauretanien	<b>UG</b>	Uganda
<b>BY</b>	Belarus	<b>IS</b>	Island	<b>MW</b>	Malawi	<b>US</b>	Vereinigte Staaten von
<b>CA</b>	Kanada	<b>IT</b>	Italien	<b>MX</b>	Mexiko		Amerika
<b>CF</b>	Zentralafrikanische Republik	<b>JP</b>	Japan	<b>NE</b>	Niger	<b>UZ</b>	Usbekistan
<b>CG</b>	Kongo	<b>KE</b>	Kenia	<b>NL</b>	Niederlande	<b>VN</b>	Vietnam
<b>CH</b>	Schweiz	<b>KG</b>	Kirgisistan	<b>NO</b>	Norwegen	<b>YU</b>	Jugoslawien
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>KP</b>	Demokratische Volksrepublik	<b>NZ</b>	Neuseeland	<b>ZW</b>	Zimbabwe
<b>CM</b>	Kamerun		Korea	<b>PL</b>	Polen		
<b>CN</b>	China	<b>KR</b>	Republik Korea	<b>PT</b>	Portugal		
<b>CU</b>	Kuba	<b>KZ</b>	Kasachstan	<b>RO</b>	Rumänien		
<b>CZ</b>	Tschechische Republik	<b>LC</b>	St. Lucia	<b>RU</b>	Russische Föderation		
<b>DE</b>	Deutschland	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SD</b>	Sudan		
<b>DK</b>	Dänemark	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SE</b>	Schweden		
<b>EE</b>	Estland	<b>LR</b>	Liberia	<b>SG</b>	Singapur		

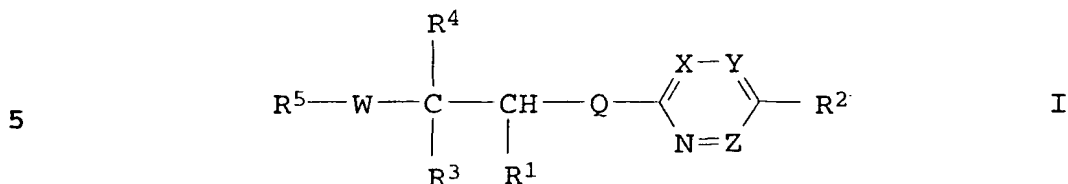
Heterozyklische Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung als Endothelinrezeptorantagonisten

## 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

- 10 Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vaso-
- 15 konstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).
- 20 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, ist Endothelin in einer Reihe von Krankheiten invol-
- 25 viert. Dazu zählen: Hypertonie, akuter Myokardinfarkt, pulmonäre Hypertonie, Raynaud-Syndrom, zerebrale Vasospasmen, Schlaganfall, benigne Prostatahypertrophie, Atherosklerose und Asthma (J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994), Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. 27, A234 (1995); Cancer Research 56, 663 (1996)).
- Mindestens zwei Endothelinrezeptorsubtypen, ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptor,
- 35 werden zur Zeit in der Literatur beschrieben (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990)). Demnach sollten Substanzen, die die Bindung von Endothelin an einen oder an beide Rezeptoren inhibieren, physiologische Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.
- 40 Es bestand die Aufgabe, Endothelinrezeptorantagonisten bereitzustellen, die an den ET<sub>A</sub>- und/oder den ET<sub>B</sub>-Rezeptor binden.

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I



R<sup>1</sup> steht für Tetrazol oder für eine Gruppe

10



in der R folgende Bedeutung hat:

15 a) ein Rest OR<sup>6</sup>, worin R<sup>6</sup> bedeutet:

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls, ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylammonium oder das

20 Ammoniumion;

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, CH<sub>2</sub>-Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl,

25 Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;

Eine C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl - oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen

30 können;

R<sup>6</sup> kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, Hydroxy,

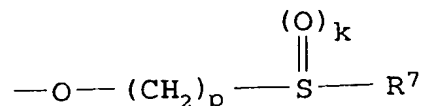
35 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;

b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Hetero-  
aromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl,

40 welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder eins bis zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen tragen kann.

45

c) eine Gruppe



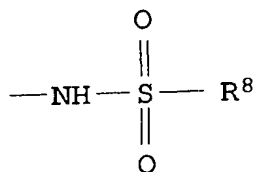
5

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R<sup>7</sup> für

10 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkynyl oder Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Mercapto, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>.

15

d) ein Rest



20

worin R<sup>8</sup> bedeutet:

25 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie unter c) genannt tragen können;

30 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie unter c) genannt.

Die übrigen Substituenten haben die folgende Bedeutung:

35 X Stickstoff oder Methin; mit der Maßgabe, falls X = Stickstoff dann Z = Stickstoff und falls X = Methin dann ist mindestens eines der Ringglieder Y oder Z Stickstoff;

Y Stickstoff oder CR<sup>9</sup>;

40

Z Stickstoff oder CR<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch:  
45 Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Cyano, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy;

Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Hydroxy, Carboxy, Cyano, Amino, Mercapto;

5

oder CR<sup>2</sup> bildet zusammen mit CR<sup>9</sup> oder CR<sup>10</sup> einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), ersetzt sein können;

10

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> (die gleich oder verschieden sein können):

Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio; oder

20

Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO<sub>2</sub>-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

25

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy;

30

Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkynyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Amino, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonylalkyl, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, Heteroaryloxy oder Heteroaryl, fünf- oder sechsgliedrig, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

40

45

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

5 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino, Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

10 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, 15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder 20 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, 25 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy;

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> (die gleich der verschieden sein können):

30 Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;

35 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl, wobei diese Reste substituiert sein können durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Cyano;

oder CR<sup>9</sup> oder CR<sup>10</sup> ist mit CR<sup>2</sup> wie unter R<sup>2</sup> angegeben zu einem 40 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

W Schwefel, Sauerstoff oder Einfachbindung;

Q Sauerstoff oder Stickstoff; mit der Maßgabe, falls Q = Stickstoff, dann ist W eine Einfachbindung. 45

Hierbei und im weiteren gelten folgende Definitionen:

Ein Alkalimetall ist z.B. Lithium, Natrium, Kalium;

5 Ein Erdalkalimetall ist z.B. Calcium, Magnesium, Barium;

Organische Ammoniumionen sind protonierte Amine wie z.B. Ethanolamin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Diethylamin oder Piperazin;

10 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl,

15 Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl oder Pentafluorethyl;

20 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy, 2-Fluorethoxy oder Pentafluorethoxy;

25

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl oder 2-Butyl;

30 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethenyl, 1-Propen-3-yl, 1-Propen-2-yl, 1-Propen-1-yl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl oder 2-Butenyl;

C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethinyl,

35 1-Propin-1-yl, 1-Propin-3-yl, 1-Butin-4-yl oder 2-Butin-4-yl;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy;

40

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Allyloxy, 2-Buten-1-yloxy oder 3-Buten-2-yloxy;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B.

45 2-Propin-1-yloxy, 2-Butin-1-yloxy oder 3-Butin-2-yloxy;



C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthio;

5

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Acetyl, Ethylcarbonyl oder 2-Propylcarbonyl;

10 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, i-Propoxycarbonyl oder n-Butoxycarbonyl;

C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>-Alkylcarbonylalkyl kann linear oder verzweigt sein, z.B. 2-Oxo-prop-1-yl, 3-Oxo-but-1-yl oder 3-Oxo-but-2-yl;

15

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl;

20 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. 1-Propen-3-yl, 1-Propen-2-yl, 1-Propen-1-yl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Buten-4-yl, 2-Buten-3-yl, 1-Penten-5-yl, 1-Hexen-6-yl, 3-Hexen-6-yl, 2-Hepten-7-yl oder 1-Octen-8-yl;

25 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkynyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. 1-Propin-1-yl, 1-Propin-3-yl, 1-Butin-4-yl, 2-Butin-4-yl, 2-Pentin-5-yl, 3-Hexin-6-yl, 3-Heptin-7-yl, 2-Octin-8-yl;

Halogen ist z.B. Fluor, Chlor, Brom, Iod.

30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind solche Verbindungen, aus denen sich die Verbindungen der Formel I freisetzen lassen (sog. Prodrugs).

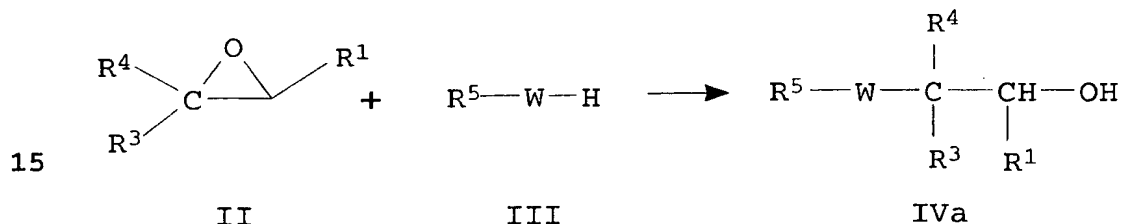
35 Bevorzugt sind solche Prodrugs, bei denen die Freisetzung unter solchen Bedingungen abläuft, wie sie in bestimmten Körperkompartimenten, z.B. im Magen, Darm, Blutkreislauf, Leber, vorherrschen.

40 Die Verbindungen I und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z.B. II, III, IV und V können ein oder mehrere asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

45

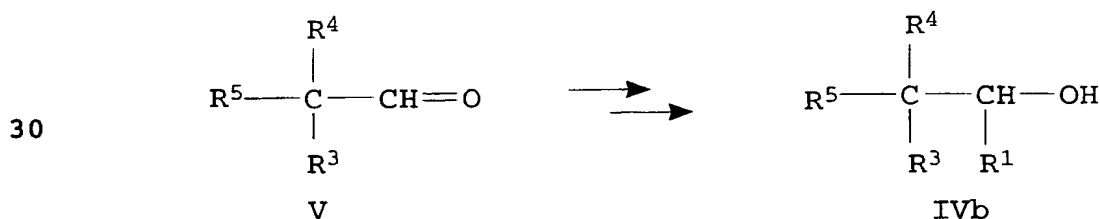
Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für ET<sub>A</sub> und/oder ET<sub>B</sub> Rezeptoren. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich als 5 Antagonisten, wie sie eingangs definiert wurden.

Die Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV, in denen W Schwefel oder Sauerstoff und Q Sauerstoff ist (IVa), kann - auch in enantiomerenreiner Form - wie in WO 96/11914 be- 10 schrieben, erfolgen.

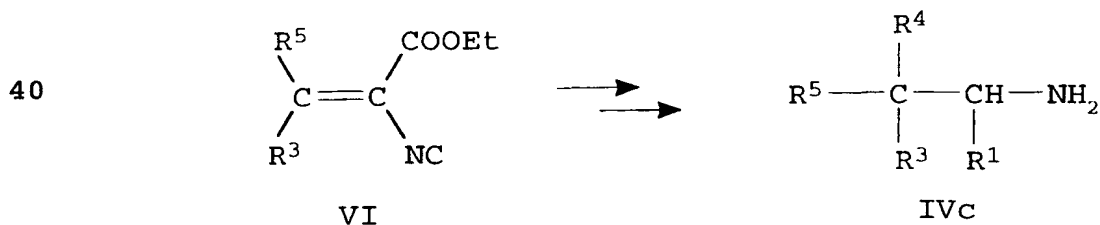


Verbindungen der allgemeinen Formel III sind entweder bekannt oder können z.B. durch Reduktion der entsprechenden Carbonsäuren 20 bzw deren Ester, oder durch andere allgemein bekannte Methoden synthetisiert werden.

Die Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV, in denen W eine Einfachbindung und Q Sauerstoff ist (IVb), kann 25 sowohl racemisch als auch in enantiomerenreiner Form wie in DE 19614533.3 beschrieben, erfolgen.



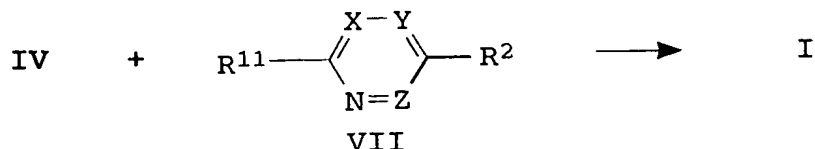
Hingegen können die Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV, 35 in denen W eine Einfachbindung und Q Stickstoff ist (IVc), sowohl racemisch als auch in enantiomerenreiner Form wie in DE 19536891.6 beschrieben, hergestellt werden.



45 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die

Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel IV, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII zur Reaktion bringt.

5



- 10 In Formel VII bedeutet  $\text{R}^{11}$  Halogen oder  $\text{R}^{12}-\text{SO}_2-$ , wobei  $\text{R}^{12}$   $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Halogenalkyl oder Phenyl sein kann, und für X, Y und Z die eingangs genannten Bedingungen gelten. Die Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine
- 15 Deprotonierung des Zwischenproduktes IV bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

- Verbindungen des Typs I mit  $\text{R}^1 = \text{COOH}$  lassen sich weiterhin direkt
- 20 erhalten, wenn man das Zwischenprodukt IV, in dem  $\text{R}^1$  COOH bedeutet, mit zwei Äquivalenten einer geeigneten Base deprotoniert und mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt. Auch hier findet die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel und in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt
- 25 des Lösungsmittels statt.

- Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können,
- 30 wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether, Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Nitrile, wie zum Beispiel
- 35 Acetonitril und Propionitril, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan.

- 40 Verbindungen der Formel VII sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden (z.B. analog zu J. Org. Chem. 52, 4280 (1987)).

- Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natrium-
- 45 hydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid,

eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumamid dienen.

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R<sup>1</sup> COOH bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säurehalogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR<sup>7</sup> umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R<sup>1</sup> für eine Gruppe COR und R für OM stehen, wobei M ein Alkalimetallkation oder das Equivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R-A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel R-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

Verbindungen der Formel I, in denen R<sup>1</sup> Tetrazol bedeutet, können, wie in WO 96/11914 beschrieben, hergestellt werden.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - bevorzugt, in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

- X    Stickstoff oder Methin; mit der Maßgabe, falls X = Stickstoff dann Z = Stickstoff und falls X = Methin dann ist mindestens eines der Ringglieder Y oder Z = Stickstoff;
- 45    Y    Stickstoff oder CR<sup>9</sup>;

- Z Stickstoff oder CR<sup>10</sup>;
- R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto;
- 5 Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Hydroxy;
- 10 oder CR<sup>2</sup> bildet zusammen mit CR<sup>9</sup> oder CR<sup>10</sup> einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), ersetzt sein können;
- 15 und R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> (die gleich oder verschieden sein können):
- 20 Phenyl oder Naphthyl, wobei diese Reste ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> oder Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann, durch Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio; oder
- 25 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO<sub>2</sub>-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;
- 30 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy;
- 35 R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkynyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Amino, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, Heteroaryloxy oder Heteroaryl, fünf- oder sechsgliedrig, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- bis dreifach substituiert sein können, durch Halogen,
- 45

Hydroxy, Mercapto, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;

- 5 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Dioxomethylen oder Dioxoethylen;
- 10 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei
- 15 die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- 20 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy;
- 25

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> (die gleich der verschieden sein können):

- 30 Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Hydroxy;
- 35 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl, wobei diese Reste substituiert sein können durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Cyano;
- oder CR<sup>9</sup> oder CR<sup>10</sup> ist mit CR<sup>2</sup> wie unter R<sup>2</sup> angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;
- 40 W Schwefel, Sauerstoff oder Einfachbindung;
- Q Sauerstoff oder Stickstoff; mit der Maßgabe, falls Q = Stickstoff, dann ist W eine Einfachbindung.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

- 5 X Stickstoff oder Methin; mit der Maßgabe, falls X = Stickstoff dann Z = Stickstoff und Y = CR<sup>9</sup> und falls X = Methin dann ist Y = Stickstoff und Z = CR<sup>10</sup> oder Y = CR<sup>9</sup> und Z = Stickstoff;
- Y Stickstoff oder CR<sup>9</sup>;
- 10 Z Stickstoff oder CR<sup>10</sup>;
- R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Wasserstoff, Fluor, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- 15 oder CR<sup>2</sup> bildet zusammen mit CR<sup>9</sup> oder CR<sup>10</sup> einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff
- 20 oder Schwefel ersetzt sein können;
- R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> (die gleich oder verschieden sein können):
- 25 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, oder Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann, durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio; oder
- 30 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe verbunden sind;
- 35 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkinyl,
- 40 wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Cyano, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, Heteroaryl-
- 45 oxy oder Heteroaryl, fünf- oder sechsgliedrig, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- bis dreifach substituiert sein können, durch

Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio oder N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;

- 5 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Dioxomethylen oder Dioxoethylen;
- 10 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy,
- 15 wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- 20 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> (die gleich der verschieden sein können):

- 25 Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Vinyl;
- 30 oder CR<sup>9</sup> oder CR<sup>10</sup> ist mit CR<sup>2</sup> wie unter R<sup>2</sup> angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;
- W Schwefel, Sauerstoff oder Einfachbindung;
- 35 Q Sauerstoff oder Stickstoff; mit der Maßgabe, falls Q = Stickstoff, dann ist W eine Einfachbindung.

#### Synthesebeispiele

- 40 Zur Synthese von 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure und 2-Hydroxy-3,3-diphenyl-buttersäure siehe WO 96/11914 bzw. DE 19614533.3.



## Beispiel 1

2-(6-Methyl-pyridazin-3-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure  
(I-517)

5

Zu einer Suspension von 0.43g NaH (14.3 mmol, 80% in Weißöl) in 10 ml DMF wurden 1.3 g (4.8 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure in DMF gelöst zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit 0.6 g (4.8 mmol)

- 10 3-Chlor-6-methyl-pyridazin in 10 ml DMF versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden dann nochmals 0.6 g (4.8 mmol) 3-Chlor-6-methyl-pyridazin zugegeben und 5 Stunden bei 60°C gehalten. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen dreimal mit Essigester extrahiert, die wäss-
- 15 rige Phase mit halbkonzentrierter Salzsäure auf pH2 gebracht und der ausgefallene Niederschlag mit Essigester extrahiert. Diese Essigesterphasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet anschließend filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. 800 mg des braunen Rückstandes (1.19 g) wurden über MPLC gereinigt, wo-
- 20 bei 198 mg des gewünschten Produkts als weißer Feststoff isoliert werden konnten.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO): 7.5 ppm (1 H, d), 7.2 - 7.3 (10 H, m), 7.1 (1 H, d), 6.3 (1 H, s), 3.3 (3 H, s), 2.5 (3 H, s).

25

FAB-MS: 365 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

## Beispiel 2

- 30 Die folgenden Verbindungen wurden analog zu Beispiel 1 hergestellt:

2-(6-Methoxy-pyrazin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure  
(I-384)

35

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO): 7.9 ppm (1 H, s), 7.8 ppm (1 H, s), 7.2 - 7.3 (10 H, m), 6.1 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 3.3 (3 H, s).

FAB-MS: 380 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

40

2-(6-Methoxy-pyridazin-3-yloxy)-3,3-diphenylbuttersäure

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO): 12.3 - 12.6 ppm (breit, 1 H), 7.0 - 7.4 (12 H, m), 6.0 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 1.8 (3 H, s).

45

FAB-MS: 365 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

Analog oder wie im allgemeinen Teil beschrieben, lassen sich die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen herstellen.

5

10

15

20

25

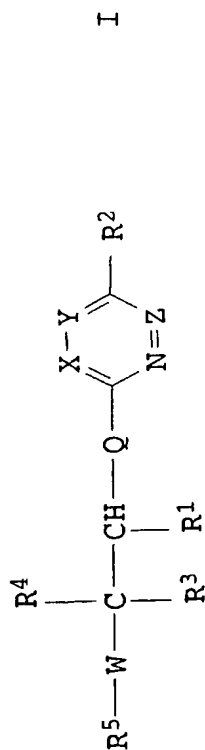
30

35

40

45

Tabelle I



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-1	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-Me	Me	N	O	S
I-2	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	N	C-OMe	Me	N	O	O
I-3	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-Ethyl	O	-
I-4	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-SMe	O	-
I-5	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	N	C-Me	OMe	N	O	O
I-6	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	N	C-Ethyl	Me	N	O	O
I-7	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	N	C-OMe	H	N	O	O
I-8	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	O
I-9	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-Me	Ethyl	N	O	O
I-10	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	N	C-O-CH <sub>2</sub> -O		N	O	O
I-11	COOMe	Phenyl	Methyl	N	C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	O
I-12	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-OMe	O	-
I-13	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	OMe	C-Me	O	-
I-14	COOH	Cyclohexyl	Methyl	CH	CH	Me	N	O	O
I-15	COOH	Phenyl	Propyl	CH	CH	OMe	N	O	O
I-16	COOH	Phenyl	2-Cyclopropyleth-1-yl	CH	C-Me	Me	N	O	O
I-17	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-Me	Me	N	O	O
I-18	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-OMe	Me	N	O	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-19	COOH	Phenyl	Cyclohexyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	Me	N	O	O
I-20	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	OMe	N	O	O
I-21	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	CH	O	-
I-22	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-Me	O	-
I-23	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	CH	C-Me	OMe	N	O	O
I-24	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Ethyl	Me	N	O	S
I-25	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	H	N	O	S
I-26	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-CH <sub>2</sub> -OH	O	O
I-27	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	O
I-28	Tetrazol	Phenyl	Methyl	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	O	O
I-29	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-30	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	-
I-31	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-NH(CH <sub>3</sub> )	OMe	N	O	-
I-32	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	CF <sub>3</sub>	N	O	O
I-33	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	CH	C-Me	Ethyl	N	O	O
I-34	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Ethyl	CF <sub>3</sub>	N	O	O
I-35	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C	O	O
I-36	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-OMe	O	O
I-37	COOH	Phenyl	Propyl	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	O
I-38	COOH	Cyclohexyl	Methyl	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	O
I-39	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Ethyl	F	N	O	-
I-40	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	-
I-41	Tetrazol	Phenyl	Methyl	CH	C-NH(CH <sub>3</sub> )	OMe	N	O	O
I-42	COOH	Phenyl	Cyclopentyl	CH	N	Me	CH	O	O
I-43	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	H	C-OCF <sub>3</sub>	O	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-44	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Ethyl	O	O
I-45	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-46	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-Me	O	S
I-47	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-OMe	O	S
I-48	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Me	F	N	O	-
I-49	COOH	Phenyl	Methyl	CH		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	-
I-50	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	CH	N	OMe	C-OMe	O	O
I-51	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	CH	N	OMe	C-Me	O	O
I-52	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-Ethyl	O	S
I-53	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-OMe	O	O
I-54	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-Me	O	O
I-55	COOH	Phenyl	Cyclopentyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	H	C-OMe	O	O
I-56	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-C	O	O
I-57	COOH	Phenyl	Methyl	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	O	-
I-58	COOH	Phenyl	Methyl	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	-
I-59	COOH	4-Br-Phenyl	Methyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-60	COOMe	Phenyl	Methyl	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-61	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C	O	O
I-62	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	O
I-63	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Me	O	O
I-64	COOH	3-Cl-Phenyl	Methyl	CH	N	F	C-OMe	O	O
I-65	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-	CH	N	Ethyl	C-Me	O	O
I-66	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Ethyl	Me	N	O	-
I-67	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	H	N	O	-
I-68	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-	CH	N	OMe	C-Ethyl	O	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-69	COOH	Phenyl	4-Me-Phenyl-	CH	N	Me	C-CH <sub>2</sub> -OH	O	O
I-70	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	O
I-71	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-72	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH		C-CH <sub>2</sub> -OH	N	O	O
I-73	Tetrazol	Phenyl	Methyl	CH	N	OMe	C-NH(CH <sub>3</sub> )	O	O
I-74	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-	N	C-Me	Me	N	O	O
I-75	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	OMe	N	O	-
I-76	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-NH <sub>2</sub>	OMe	N	O	-
I-77	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-	N	C-OMe	Me	N	O	O
I-78	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-	N		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-79	COOH	Phenyl	Cyclopentyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-Me	OMe	N	O	O
I-80	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	Me	N	O	O
I-81	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-82	COOH	Phenyl	Cyclohexyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N		C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	O	O
I-83	COOH	4-F-Phenyl	Ethyl	CH	C-NH(CH <sub>3</sub> )	Me	N	O	O
I-84	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Me	Me	N	O	-
I-85	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	Me	N	O	-
I-86	COOH	Cyclohexyl	Propyl	CH	C-Me	Me	N	O	O
I-87	COOH	4-Cl-Phenyl	i-Propyl	CH	C-OMe	Me	N	O	O
I-88	COOH	4-F-Phenyl	Ethyl	CH	C-OMe	NH <sub>2</sub>	N	O	O
I-89	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-NH(CH <sub>3</sub> )	Me	N	O	O
I-90	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-Me	Me	N	O	O
I-91	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-Ethyl	Ethyl	N	O	S
I-92	COOH	Phenyl	Ethyl	CH		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	S
I-93	COOH	Phenyl	Methyl	CH	CH	Me	N	O	-

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-94	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	-
I-95	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	S
I-96	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-Me	F	N	O	S
I-97	COOH	4-Me-Phenyl	Ethyl	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	O
I-98	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-Me	OMe	N	O	O
I-99	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-O-CH <sub>2</sub> -O		N	O	O
I-100	COOH	4-OCF <sub>3</sub> -Phenyl	Ethyl	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	O
I-101	COOH	Phenyl	Propyl	CH	N	Me	CH	O	O
I-102	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-O-CH <sub>2</sub> -O		N	O	-
I-103	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	-
I-104	COOEt	Phenyl	Ethyl	CH	N	OMe	CH	O	O
I-105	COOH	4-Et-Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-Me	O	O
I-106	COOH	Phenyl	4- <i>i</i> -Propyl-Phenyl-	CH	N	Me	C-OMe	O	O
I-107	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-OMe	Me	N	O	O
I-108	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	O
I-109	COOH	Phenyl	4- <i>i</i> -Propyl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Ethyl	C-Me	O	O
I-110	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Penyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Ethyl	O	O
I-111	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-Ethyl	Me	N	O	-
I-112	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-OMe	H	N	O	-
I-113	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Penyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-114	COOH	Phenyl	4-SMe-Penyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C	O	O
I-115	COOH	4-F-Phenyl	Ethyl	CH	N	F	C-OMe	O	O
I-116	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N	OMe	C-Ethyl	O	O
I-117	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-Me	Me	N	O	O
I-118	COOH	Phenyl	3-Hexen-1-yl	CH	N	OMe	C-Ethyl	O	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-119	COOH	Phenyl	3-Hepten-1-yl	CH	N	Me	C-CH <sub>2</sub> -OH	O	O
I-120	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-OMe	Me	N	O	-
I-121	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	-
I-122	COOH	4-Cl-Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	O
I-123	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -(CH-OH)-CH <sub>2</sub> -	N	C-Me	Me	N	O	O
I-124	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -(CH-OH)-CH <sub>2</sub> -	N	C-OMe	Me	N	O	O
I-125	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-126	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-OMe	O	O
I-127	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -(CH-OH)-CH <sub>2</sub> -	N	C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	O
I-128	COOH	Phenyl	Phenyl-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-Me	Me	N	O	O
I-129	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N	-
I-130	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-Me	Me	N	O	-
I-131	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	Me	N	O	O
I-132	COOH	4-F-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	C-Ethyl	Ethyl	N	O	O
I-133	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S	N	O	O
I-134	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N	Ethyl	C-Me	O	O
I-135	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Ethyl	O	O
I-136	COOMe	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-137	COOH	4-F-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	C-Me	F	N	O	O
I-138	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -O-C	N	-
I-139	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	N	-
I-140	COOH	4-F-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	O
I-141	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Me	O	O
I-142	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-OMe	O	O
I-143	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Me	O	O



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-144	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-OMe	O	O
I-145	COOH	4-Br-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N	Ethyl	C-Me	O	O
I-146	COOH	4-Me-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Ethyl	O	O
I-147	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	OMe	C-Me	N	-
I-148	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-Ethyl	N	-
I-149	COOH	2-Me-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-150	COOH	2-Me-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-OMe	O	O
I-151	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -(CH-OH)-CH <sub>2</sub> -	CH	N	OMe	C-Ethyl	O	O
I-152	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	C-Me	F	N	O	O
I-153	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	O
I-154	COOH	Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-Me	Me	N	O	O
I-155	COOH	Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-OMe	Me	N	O	O
I-156	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-Me	N	-
I-157	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-OMe	N	-
I-158	COOH	Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-159	COOH	Phenyl	4-Cl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-Me	OMe	N	O	O
I-160	COOH	Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N		C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	O	O
I-161	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-162	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-163	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH	C-NH(CH <sub>3</sub> )	Me	N	O	O
I-164	COOH	4-F-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-Me	Me	N	O	O
I-165	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-Me	Ethyl	N	N	-
I-166	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-Ethyl	OMe	N	N	-
I-167	COOH	Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	Me	N	O	O
I-168	COOH	4-Cl-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-169	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-170	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	Me	N	O	O
I-171	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	C-Ethyl	Ethyl	N	O	O
I-172	COOH	Phenyl	4-Br-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	O
I-173	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	O
I-174	COOH	Phenyl	Ethyl	CH		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	N	-
I-175	COOH	Phenyl	Ethyl	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	N	-
I-176	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Me	O	O
I-177	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-OMe	O	S
I-178	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-Me	O	S
I-179	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	N		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-180	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	C-Me	Me	N	O	O
I-181	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Ethyl	O	S
I-182	COOH	4-F-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-183	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-Me	Me	N	N	-
I-184	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-OMe	Me	N	N	-
I-185	COOH	4-F-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C	O	O
I-186	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-OMe	O	O
I-187	COOH	Phenyl	4-Cl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-CH <sub>2</sub> -OH	O	O
I-188	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	N	C-Me	Me	N	O	O
I-189	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	N	C-OMe	Me	N	O	O
I-190	COOH	4-Cl-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	O
I-191	COOH	Phenyl	4- <i>i</i> -Propyl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-Me	Me	N	O	O
I-192	COOH	Phenyl	Ethyl	N	C-Ethyl	Me	N	N	-
I-193	COOH	Phenyl	Ethyl	N		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	N	-

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-194	COOH	Phenyl	4- <i>i</i> -Propyl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-OMe	Me	N	O	O
I-195	COOH	Phenyl	4-Ethyl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	O
I-196	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-Me	Ethyl	N	O	S
I-197	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-CH <sub>2</sub> -OH	O	O
I-198	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	O
I-199	COOH	Phenyl	4-Ethyl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-O-CH <sub>2</sub> -O		N	O	O
I-200	COOH	4-F-Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-NH(CH <sub>3</sub> )	Me	N	O	O
I-201	COOH	Phenyl	Ethyl	N	C-Me	Me	N	N	-
I-202	COOH	Phenyl	Ethyl	N	C-OMe	Me	N	N	-
I-203	COOH	Phenyl	4-Br-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-Me	Me	N	O	O
I-204	COOH	Phenyl	4- <i>i</i> -Propyl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	Me	N	O	O
I-205	COOH	Phenyl	4-Ethyl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	S
I-206	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	F	C-OMe	O	O
I-207	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	OMe	C-Ethyl	O	O
I-208	COOH	4-Cl-Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	O
I-209	COOH	4-Me-Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	O
I-210	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	OMe	C-Ethyl	N	-
I-211	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N	-
I-212	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	S
I-213	COOH	Phenyl	4-Propyl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Me	O	O
I-214	COOH	Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-OMe	O	O
I-215	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-216	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C	O	O
I-217	COOH	Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-Me	O	O
I-218	COOH	Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Ethyl	O	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-219	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	N	-
I-220	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C	N	-
I-221	COOH	Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-222	COOH	Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-223	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-OMe	O	S
I-224	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Ethyl	C-Me	O	O
I-225	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-Ethyl	O	O
I-226	COOH	Phenyl	4-Propyl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-CH <sub>2</sub> -OH	O	O
I-227	COOH	Phenyl	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	O
I-228	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -O-C	N	-
I-229	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	N	-
I-230	COOH	Phenyl	4-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N	C-Me	Me	N	O	O
I-231	COOH	Phenyl	4-Me-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N	C-OMe	Me	N	O	O
I-232	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-233	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-Me	O	O
I-234	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-OMe	O	O
I-235	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N	C-Me	Ethyl	N	O	S
I-236	COOH	4-F-Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N		C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	O	O
I-237	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	OMe	C-Me	N	-
I-238	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-Ethyl	N	-
I-239	COOH	4-F-Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	Cl	Me	N	O	O
I-240	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-Me	Me	N	O	S
I-241	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	Me	N	O	S
I-242	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	CH	O	O
I-243	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	OMe	CH	O	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-244	COOH	Phenyl	4-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-245	COOH	Phenyl	4-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-246	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-Me	N	-
I-247	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-OMe	N	-
I-248	COOH	4-Cl-Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	O
I-249	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	-
I-250	COOH	4-Cl-Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	O
I-251	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	CF <sub>3</sub>	C-Me	O	O
I-252	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	O
I-253	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	O
I-254	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	CF <sub>3</sub>	C-OMe	O	O
I-255	COOH	Phenyl	4-Br-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-Me	O	O
I-256	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Ethyl	OMe	N	N	-
I-257	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	N	-
I-258	COOH	Phenyl	4- <i>i</i> -Propyl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Ethyl	O	O
I-259	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	-
I-260	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH	N	OMe	C-Ethyl	O	-
I-261	COOH	Phenyl	4-Ethyl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-262	COOH	Phenyl	4- <i>i</i> -Propyl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-263	COOH	Phenyl	Ethyl	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-264	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-Me	F	N	O	O
I-265	COOH	Phenyl	4-Phenyl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-OMe	O	O
I-266	COOH	4-F-Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-CH <sub>2</sub> -OH	O	O
I-267	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	F	N	N	-
I-268	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Me	Ethyl	N	N	-

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-269	COOH	4-F-Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	O
I-270	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Ethyl	O	-
I-271	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -O-C	O	-
I-272	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-Me	CF <sub>3</sub>	N	N	-
I-273	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	N	C-OMe	Me	N	N	-
I-274	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-Ethyl	Ethyl	N	O	O
I-275	COOH	Phenyl	Ethyl	CH		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-276	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	N	C-Me	OMe	N	N	-
I-277	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	N	C-Ethyl	Me	N	N	-
I-278	COOH	Phenyl	Methyl	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	N	-
I-279	COOH	Phenyl	Methyl	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	N	-
I-280	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N		C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	N	-
I-281	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-OMe	O	-
I-282	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH	N	OMe	C-Me	O	-
I-283	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	N	-
I-284	COOH	Phenyl	Phenyl-O-CH <sub>2</sub> -	CH	C-Me	Me	N	N	-
I-285	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-OMe	Me	N	O	O
I-286	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-OMe	NH <sub>2</sub>	N	O	O
I-287	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	Me	N	N	-
I-288	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-Me	OMe	N	N	-
I-289	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Me	OMe	N	N	-
I-290	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Ethyl	Me	N	N	-
I-291	COOH	Phenyl	Phenyl-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	CH	C-Ethyl	Me	N	N	-
I-292	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	-
I-293	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Me	O	-

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-294	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	N	-
I-295	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	N	-
I-296	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-NH(CH <sub>3</sub> )	Me	N	O	O
I-297	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-Me	Me	N	O	O
I-298	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	CF <sub>3</sub>	N	N	-
I-299	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-Me	Ethyl	N	N	-
I-300	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Me	Me	N	N	-
I-301	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	Me	N	N	-
I-302	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	CH	C-Ethyl	OMe	N	N	-
I-303	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	H	N	O	-
I-304	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	-
I-305	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	N	-
I-306	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	CF <sub>3</sub>	C-Me	N	-
I-307	COOH	Phenyl	Ethyl	N	C-Me	OMe	N	O	O
I-308	COOH	Phenyl	Ethyl	N		C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	O	O
I-309	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-OMe	N	-
I-310	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH	N	OMe	C-Me	N	-
I-311	COOH	Phenyl	Methyl	N		C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	N	-
I-312	COOH	Phenyl	Methyl	N		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	N	-
I-313	COOH	Phenyl	4-Me-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Ethyl	N	-
I-314	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	Me	N	O	-
I-315	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH	C-Ethyl	Me	N	O	-
I-316	COOH	Phenyl	4-Me-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -O-C	N	-
I-317	COOMe	Phenyl	Methyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	N	-
I-318	COOH	Phenyl	Ethyl	N	C-OMe	Me	N	O	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-319	COOH	Phenyl	Ethyl	N		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-320	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	N	-
I-321	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C	N	-
I-322	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-Me	OMe	N	N	-
I-323	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-Ethyl	Me	N	N	-
I-324	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	OMe	C-Ethyl	N	-
I-325	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	N	C-Ethyl	Me	N	O	-
I-326	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH	C-Me	Me	N	O	-
I-327	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N	-
I-328	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-Me	Me	N	N	-
I-329	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	OMe	C-NH(CH <sub>3</sub> )	O	O
I-330	COOH	Phenyl	Ethyl	N	C-Me	Me	N	O	O
I-331	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-OMe	Me	N	N	-
I-332	COOH	Phenyl	Ethyl	N	C-Ethyl	CF <sub>3</sub>	N	N	-
I-333	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-Me	Me	N	N	-
I-334	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-OMe	Me	N	N	-
I-335	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	N		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	N	-
I-336	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	N	C-OMe	Me	N	O	-
I-337	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	N		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	-
I-338	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	C-Me	Me	N	N	-
I-339	COOH	Phenyl	Phenyl-CH <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	Me	N	N	-
I-340	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-CH <sub>2</sub> -OH	O	O
I-341	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	O
I-342	COOH	Phenyl	Phenyl-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	N	-
I-343	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	N	-



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-344	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-CH <sub>2</sub> -OH	O	O
I-345	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	O
I-346	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-Me	Ethyl	N	N	-
I-347	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	OMe	C-NH(CH <sub>3</sub> )	O	-
I-348	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	N	C-Me	Me	N	O	-
I-349	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	C-Ethyl	OMe	N	N	-
I-350	COOH	Phenyl	Propyl	CH	N	Me	C-Me	N	-
I-351	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Ethyl	C-Me	O	O
I-352	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	OMe	C-Ethyl	O	O
I-353	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH	N	Me	C-OMe	N	-
I-354	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH	N	OMe	C-Me	N	-
I-355	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-356	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-OMe	O	O
I-357	COOH	Phenyl	n-Butyl	CH	N	Me	C-Ethyl	N	-
I-358	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-CH <sub>2</sub> -OH	O	-
I-359	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	-
I-360	COOH	Phenyl	n-Hexyl	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -O-C	N	-
I-361	COOH	4-Me-Phenyl	Ethyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	N	-
I-362	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C	O	O
I-363	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	F	C-OMe	O	O
I-364	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	CF <sub>3</sub>	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N	-
I-365	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N	C-Me	Me	N	O	-
I-366	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Ethyl	O	O
I-367	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-368	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N	C-OMe	Me	N	O	-

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-369	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	-
I-370	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	OMe	C-Ethyl	O	-
I-371	COOH	Phenyl	4-Me-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	-
I-372	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	N	C-Ethyl	Me	N	O	-
I-373	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-374	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-375	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	N	C-OMe	H	N	O	-
I-376	COOH	Phenyl	4- <i>i</i> -Propyl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N		C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	O	-
I-377	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-OMe	O	O
I-378	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-Me	O	O
I-379	COOH	Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	-
I-380	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-Ethyl	O	-
I-381	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -O-C	O	-
I-382	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	CH	CH	Me	N	O	-
I-383	COOH	Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	-
I-384	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	H	C-OMe	O	O
I-385	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -O-C	O	O
I-386	COOH	Cyclohexyl	Methyl	CH	C-Me	Me	N	O	-
I-387	COOH	Phenyl	4-Me-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	Me	N	O	-
I-388	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	O
I-389	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Me	O	O
I-390	COOH	Phenyl	2-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	OMe	N	O	-
I-391	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-OMe	O	-
I-392	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	OMe	C-Me	O	-
I-393	COOH	Phenyl	4-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-NH <sub>2</sub>	OMe	N	O	-

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-394	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Ethyl	CF <sub>3</sub>	N	O	—
I-395	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	OMe	C-Me	O	O
I-396	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-Ethyl	O	O
I-397	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	H	N	O	—
I-398	COOH	Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-O-CH <sub>2</sub> -O		N	O	—
I-399	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	O
I-400	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	O
I-401	COOH	Phenyl	Cyclopentyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	—
I-402	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	—
I-403	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	Me	C-Me	O	—
I-404	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	CH	C-Me	F	N	O	—
I-405	COOH	Phenyl	4-F-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	—
I-406	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-OMe	O	O
I-407	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	OMe	C-OMe	O	O
I-408	COOH	Phenyl	4-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-Ethyl	F	N	O	—
I-409	COOMe	Phenyl	Methyl	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	—
I-410	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	Me	N	O	O
I-411	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	O
I-412	COOH	Phenyl	Phenyl-O-CH <sub>2</sub> -	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	—
I-413	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	—
I-414	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	—
I-415	COOH	Phenyl	4-Br-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-NH(CH <sub>3</sub> )	OMe	N	O	—
I-416	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	CH	N	Me	CH	O	—
I-417	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	OMe	CH	O	O
I-418	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-Me	O	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-419	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	CF <sub>3</sub>	C-Me	O	-
I-420	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-OMe	O	-
I-421	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-NH(CH <sub>3</sub> )	Me	N	O	O
I-422	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	C-Me	Me	N	O	O
I-423	COOH	Phenyl	3,4-Dioxomethylenphenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	OMe	C-Me	O	-
I-424	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	N	O	-
I-425	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-Me	F	N	O	-
I-426	COOH	Phenyl	3-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Ethyl	O	-
I-427	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-OCF <sub>3</sub>	O	-
I-428	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-NH(CH <sub>3</sub> )	OMe	N	O	O
I-429	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	CH	O	O
I-430	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	CH	N	O-CH <sub>2</sub> -O-C	O-CH <sub>2</sub> -O-C	O	-
I-431	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	CH	N	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	-
I-432	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N	C-Me	Ethyl	N	O	O
I-433	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N	C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	N	O	O
I-434	COOH	Phenyl	2-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	-
I-435	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-Ethyl	Me	N	O	-
I-436	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-OMe	H	N	O	-
I-437	COOH	Phenyl	3-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C	O	-
I-438	COOH	Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-OMe	O	-
I-439	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	O
I-440	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	O
I-441	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-NH(CH <sub>3</sub> )	O	-
I-442	COOH	Phenyl	2-Br-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	OMe	C-Ethyl	O	-
I-443	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N	C-OMe	Me	N	O	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-444	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-445	COOH	Phenyl	2-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-CH <sub>2</sub> -OH	O	-
I-446	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-OMe	Me	N	O	-
I-447	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-NH <sub>2</sub>	OMe	N	O	-
I-448	COOH	Phenyl	4- <i>i</i> -Propyl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	-
I-449	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	CH	N	OMe	C-NH(CH <sub>3</sub> )	O	-
I-450	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Me	Ethyl	N	O	O
I-451	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Ethyl	OMe	N	O	O
I-452	Tetrazol	Phenyl	Ethyl	N	C-Me	Me	N	O	-
I-453	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N	C-OMe	Me	N	O	-
I-454	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	O
I-455	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -	N	C-Me	Me	N	O	O
I-456	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	N		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	-
I-457	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	-
I-458	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	C-Me	Me	N	O	-
I-459	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	N	C-Ethyl	Me	N	O	-
I-460	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	-
I-461	COOH	Phenyl	Methyl	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	O
I-462	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	F	N	O	O
I-463	COOH	Phenyl	3-Cl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-Me	Me	N	O	-
I-464	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH	C-OMe	Me	N	O	-
I-465	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-OMe	O	O
I-466	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-CH <sub>2</sub> -OH	O	O
I-467	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH	C-NH <sub>2</sub>	OMe	N	O	-
I-468	COOH	Phenyl	Ethyl	N		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	-

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-469	COOH	Phenyl	Ethyl	N	C-Ethyl	Me	N	O	-
I-470	COOH	Phenyl	4-Me-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH	C-Ethyl	Me	N	O	-
I-471	COOH	Phenyl	4-OH-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH	C-OMe	H	N	O	-
I-472	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	H	N	O	O
I-473	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-O-CH <sub>2</sub> -O	C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	O	O
I-474	COOH	Phenyl	4-OH-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	-
I-475	COOH	Phenyl	3,4-Dioxomethylenphenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-Me	F	N	O	-
I-476	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-477	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O
I-478	COOH	Phenyl	4-Me-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	-
I-479	COOH	Phenyl	Ethyl	N	C-Me	Me	N	O	-
I-480	COOH	Phenyl	Ethyl	N	C-OMe	Me	N	O	-
I-481	COOH	Phenyl	2-Cl-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	-
I-482	COOH	Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	-
I-483	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Me	OMe	N	O	O
I-484	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Ethyl	Me	N	O	O
I-485	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Me	O	-
I-486	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-OMe	O	-
I-487	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	F	C-Me	O	O
I-488	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Ethyl	O	O
I-489	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N	OMe	C-Me	O	-
I-490	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	-
I-491	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	OMe	C-NH(CH <sub>3</sub> )	O	-
I-492	COOH	Phenyl	Ethyl	CH	N	CF <sub>3</sub>	C-Ethyl	O	-
I-493	COOH	4-OMe-Phenyl	Ethyl	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -O-C	O	-

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-494	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	Me	N	O	O
I-495	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	OMe	N	O	O
I-496	COOH	Phenyl	4-Br-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O	-
I-497	COOH	Phenyl	4-OH-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	OMe	C-Ethyl	O	-
I-498	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Me	O	O
I-499	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-OMe	O	O
I-500	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH	N	Me	C-CH <sub>2</sub> -OH	O	-
I-501	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	OMe	C-Ethyl	O	-
I-502	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-CH <sub>2</sub> -OH	O	-
I-503	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	-
I-504	COOH	Phenyl	Propyl	CH	N	OMe	C-NH(CH <sub>3</sub> )	O	-
I-505	COOH	Phenyl	Methyl	CH	CH	OMe	N	O	O
I-506	COOH	Phenyl	Methyl	CH	C-Me	Me	N	O	O
I-507	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	N	C-Me	Me	N	O	-
I-508	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	N	C-OMe	Me	N	O	-
I-509	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-CH <sub>2</sub> -OH	Me	N	O	O
I-510	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	N	O	O
I-511	COOH	4-OMe-Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	N	C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	-
I-512	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	F	C-OMe	O	-
I-513	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	C-NH(CH <sub>3</sub> )	O	-
I-514	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	N	C-Ethyl	CF <sub>3</sub>	N	O	-
I-515	COOH	Phenyl	Propyl	CH	C-Me	Me	N	O	-
I-516	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	O
I-517	COOH	Phenyl	Methyl	CH	CH	Me	N	O	O
I-518	COOH	Phenyl	Butyl	CH	C-OMe	Me	N	O	-

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-519	COOH	Phenyl	i-Butyl	CH	C-Ethyl	Me	N	O	-
I-520	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	O
I-521	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	O
I-522	COOH	Phenyl	Propyl	CH	C-OMe	H	N	O	-
I-523	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	-
I-524	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C	O	-
I-525	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH		C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	-
I-526	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	CH		C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	N	O	-
I-527	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-OMe	H	N	O	O
I-528	COOH	Phenyl	Methyl	N		C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	O	O
I-529	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Me	O	-
I-530	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-OMe	O	-
I-531	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-Me	Me	N	O	O
I-532	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-OMe	Me	N	O	O
I-533	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	CH	N	OMe	C-Me	O	-
I-534	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -O-C	O	-
I-535	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	-
I-536	COOH	Phenyl	4-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	CH	N	Me	C-Ethyl	O	-
I-537	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH	N		O-CH <sub>2</sub> -O-C	O	-
I-538	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-Me	OMe	N	O	O
I-539	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-Ethyl	Me	N	O	O
I-540	COOH	Phenyl	Phenyl-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	CH	N		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	-
I-541	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	N		C-O-CH <sub>2</sub> -O	N	O	O
I-542	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH		C-NH(CH <sub>3</sub> )	N	O	O
I-543	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -	CH	N	CF <sub>3</sub>	C-Ethyl	O	-



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	Z	Q	W
I-544	COOH	Phenyl	Propyl	CH	N	Me	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	-
I-545	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-Me	Me	N	O	O
I-546	COOH	Phenyl	Methyl	N	C-OMe	Me	N	O	O
I-547	COOH	Phenyl, Naphthyl	Methyl	CH	N	Me	C-Me	O	O
I-548	COOH	Phenyl, 4-Cl-Phenyl	Ethyl	CH	N	CF <sub>3</sub>	C-Ethyl	O	O
I-549	COOH	4-F-Phenyl, 4-Cl-Phenyl	Propyl	CH	C-Ethyl	Me	N	O	O
I-550	COOH	Naphthyl, 4-Cl- Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	Me	N	O	O
I-551	COOH	4-Me-Phenyl, Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C-Me	H	N	O	O
I-552	COOH	Naphthyl, Naphthyl	Methyl	CH	C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		N	O	O

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Arrhythmie  
5 akutem/chronischem Nierenversagen, chronischer Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravas-  
10 kulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und by-pass Operationen, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie, Metastasierung und Wachstum mesenchymaler Tumoren wie Prostatakarzinom, Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen, Pankreatitis, gastrointestinale Ulcera.

15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems. Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems sind Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und  
20 Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer. Bevorzugt sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und ACE-Hemmern.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen  
25 aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Calcium-antagonisten wie Verapamil.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Beta-Blockern.

30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Diuretika.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus  
35 Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Substanzen, die die Wirkung von VEGF (Vascular endothelial growth factor) blockieren. Solche Substanzen sind beispielsweise gegen VEGF gerichtete Antikörper oder spezifische Bindeproteine oder auch niedermolekulare Substanzen, die VEGF Freisetzung oder Rezeptor-  
40 bindung spezifisch hemmen können.

Die vorstehend genannten Kombinationen können gleichzeitig oder nacheinander zeitlich abgestuft verabreicht werden. Sie können sowohl in einer einzigen galenischen Formulierung oder auch in  
45 getrennten Formulierungen eingesetzt werden. Die Applikationsform kann auch unterschiedlich sein, beispielsweise können die Endo-

thelinrezeptorantagonisten oral und VEGF-Hemmer parenteral verabreicht werden.

Diese Kombinationspräparate eignen sich vor allem zur Behandlung und Verhütung von Hypertension und deren Folgeerkrankungen, sowie zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

10

#### Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane  $ET_A$ - oder  $ET_B$ -Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen eingesetzt.

15

#### Membranpräparation

Die  $ET_A$ - oder  $ET_B$ -Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in DMEM NUT MIX  $F_{12}$ -Medium (Gibco, Nr. 21331-020) mit 10 % fötalem Kälberserum (PAA Laboratories GmbH, Linz, Nr. A15-022), 1 mM Glutamin (Gibco Nr. 25030-024), 100 E/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin (Gibco, Sigma Nr P-0781) vermehrt. Nach 48 Stunden wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g gesammelt.

Für die Membranpräparation wurden die Zellen auf eine Konzentration von  $10^8$  Zellen/ml Puffer (50 mM Tris-HCL Puffer, pH 7.4) eingestellt und danach durch Ultraschall desintegriert (Branson Sonifier 250, 40-70 Sekunden/constant/output 20).

#### Bindungstests

Für den  $ET_A$ - und  $ET_B$ -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM  $MnCl_2$ , 40 mg/ml Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [ $^{125}J$ ]- $ET_1$  ( $ET_A$ -Rezeptortest) oder 25 pM [ $^{125}J$ ]- $ET_3$  ( $ET_B$ -Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Test-substanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit  $10^{-7}$  M  $ET_1$  bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeits-zintillationszähler quantifiziert.

## 42

Testung der ET-Antagonisten in vivo:

Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinali-  
5 siert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden katheti-  
siert.

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 mg/kg ET1 zu  
einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeit-  
10 raum anhält.

Den Testtieren wurde 30 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen  
i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen  
Eigenschaften wurden die Blutdruckänderungen in den Testtieren  
15 mit denen in den Kontrolltieren verglichen.

p.o. - Testung der ET-Rezeptorantagonisten:

Männliche 250-350g schwere normotone Ratten (Sprague Dawley,  
20 Janvier) werden mit den Testsubstanzen oral vorbehandelt.  
80 Minuten später werden die Tiere mit Urethan narkotisiert und  
die A. carotis (für Blutdruckmessung) sowie die V. jugularis  
(Applikation von big Endothelin/Endothelin 1) katheterisiert.

25 Nach einer Stabilisierungsphase wird big Endothelin (20 µg/kg,  
Appl. Vol. 0.5 ml/kg) bzw. ET1 (0.3 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg)  
intravenös gegeben. Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuier-  
lich über 30 Minuten registriert. Die deutlichen und lang-  
anhaltenden Blutdruckänderungen werden als Fläche unter der  
30 Kurve (AUC) berechnet. Zur Bestimmung der antagonistischen  
Wirkung der Testsubstanzen wird die AUC der Substanzbehandelten  
Tiere mit der AUC der Kontrolltiere verglichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise  
35 oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intra-  
peritoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit  
Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten  
40 sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die  
tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 100 mg/kg Körper-  
gewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 30 mg/kg  
Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

45 Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen  
Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als  
Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees,

## 43

Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergierungsmitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

15

20

25

30

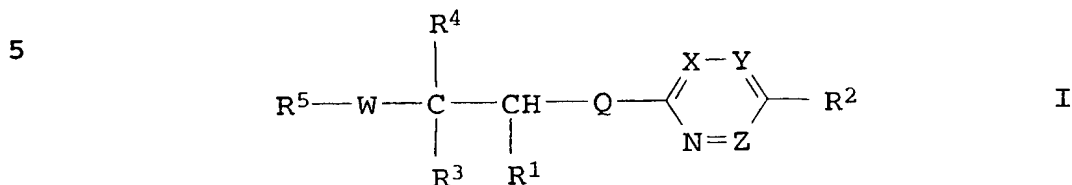
35

40

45

## Patentansprüche

## 1. Carbonsäurederivate der Formel I



10 wobei R<sup>1</sup> Tetrazol oder eine Gruppe



15 in der R folgende Bedeutung hat:

a) ein Rest OR<sup>6</sup>, worin R<sup>6</sup> bedeutet:

20 Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls oder ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion;

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl,

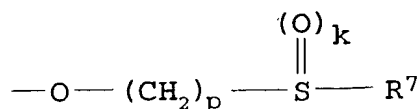
25 CH<sub>2</sub>-Phenyl gegebenenfalls substituiert,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkynylgruppe gegebenenfalls substituiert oder

30 Phenyl gegebenenfalls substituiert.

b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat.

35 c) eine Gruppe



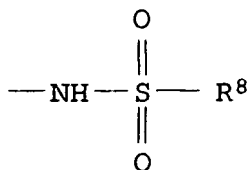
40 in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen kann und R<sup>7</sup> für

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkynyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl  
45 steht.

45

d) ein Rest

5

worin R<sup>8</sup> bedeutet:

10

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest tragen können;

15

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert;

20

X Stickstoff oder Methin; mit der Maßgabe, falls X = Stickstoff dann Z = Stickstoff und falls X = Methin, dann ist mindestens eines der Ringglieder Y oder Z Stickstoff;

Y Stickstoff oder CR<sup>9</sup>;

25

Z Stickstoff oder CR<sup>10</sup>;

30

R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl, wobei diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können;

Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Hydroxy, Carboxy, Amino;

35

oder CR<sup>2</sup> bildet zusammen mit CR<sup>9</sup> oder CR<sup>10</sup> einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der gegebenenfalls substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), ersetzt sein können;

40

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> (die gleich oder verschieden sein können):

45

Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert, oder

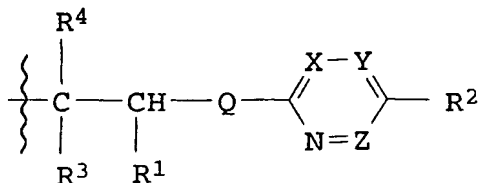
## 46

- 5 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO<sub>2</sub>-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind
- C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert;
- 10 R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkynyl, wobei diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können;
- Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert;
- 15 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, und welcher gegebenenfalls substituiert sein kann;
- 20 gegebenenfalls substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl;
- R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> (die gleich der verschieden sein können):
- 25 Wasserstoff, Hydroxy, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl, wobei diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können;
- 30 oder CR<sup>9</sup> oder CR<sup>10</sup> ist mit CR<sup>2</sup> wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft
- 35 W Schwefel, Sauerstoff oder Einfachbindung;
- Q Sauerstoff oder Stickstoff; mit der Maßgabe, falls Q = Stickstoff, dann ist W eine Einfachbindung
- bedeuten,
- 40 sowie die physiologisch verträglichen Salze, und die enantiomerenreinen und diastereomerenreinen Formen.
2. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur
- 45 Behandlung von Krankheiten.



## 47

3. Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 2 als Endothelin Rezeptorantagonisten.
4. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur  
5 Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Endothelinspiegel auftreten.
5. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur  
10 Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Endothelin zur Entstehung und/oder Progression beiträgt.
6. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz, Restenose, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, akutem/chronischen Nierenversagen, zerebraler Ischämie, Asthma, benigne Prostatahyperplasie und Prostatakrebs.  
15
7. Kombinationen aus Carbonsäurederivaten I gemäß Anspruch 1 und  
20 einem oder mehreren Wirkstoffen, ausgewählt aus Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems wie Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, gemischten ACE/Neutrale Endopeptidase (NEP)-Hemmern,  $\beta$ -Blockern, Diuretika, Calciumantagonisten und VEGF-blockierenden Substanzen.  
25
8. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen und parenteralen Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens ein Carbonsäurederivat I gemäß Anspruch 1.  
30
9. Endothelin-Rezeptorantagonist mit einer chemischen Struktur, die ein strukturelles Fragment der Formel  
35



40 enthält, worin die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , X, Y, Z und Q die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

45

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

PCT/EP 97/06778

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D241/18 A61K31/495 C07D237/16 C07D237/14 C07D253/06  
 C07D253/08 C07D491/04 C07D241/20 C07D237/18 C07D237/20  
 C07D237/22 C07D403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 33 023 A (BASF AG) 18 April 1996 & WO 96 11914 A cited in the application ---	1-9
X	RIECHERS, HARTMUT ET AL: "Discovery and Optimization of a Novel Class of Orally Active Nonpeptidic Endothelin-A Receptor Antagonists" J. MED. CHEM. (1996), 39(11), 2123-8 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, May 1996, XP002060941 see the whole document ---	1-9
P, X	DE 196 14 533 A (BASF AG) 16 October 1997 cited in the application see claims --- -/--	1-9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 April 1998

Date of mailing of the international search report

17/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational Application No

PCT/EP 97/06778

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE 196 14 542 A (BASF AG) 16 October 1997 see claims ---	1-9
P,X	DE 196 14 534 A (BASF AG) 16 October 1997 see the whole document -----	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06778

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19533023 A	18-04-96	AU 3804595 A	06-05-96
		WO 9611914 A	25-04-96
		EP 0785926 A	30-07-97
		FI 971529 A	11-04-97
		HR 950517 A	31-10-97
		NO 971675 A	10-06-97
		PL 319655 A	18-08-97
		SI 9520110 A	31-12-97
DE 19614533 A	16-10-97	AU 2636597 A	07-11-97
		WO 9738981 A	23-10-97
DE 19614542 A	16-10-97	AU 2636497 A	07-11-97
		WO 9738982 A	23-10-97
DE 19614534 A	16-10-97	AU 2294097 A	07-11-97
		WO 9738980 A	23-10-97

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D241/18 A61K31/495 C07D237/16 C07D237/14 C07D253/06  
 C07D253/08 C07D491/04 C07D241/20 C07D237/18 C07D237/20  
 C07D237/22 C07D403/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 195 33 023 A (BASF AG) 18.April 1996 & WO 96 11914 A in der Anmeldung erwähnt ---	1-9
X	RIECHERS, HARTMUT ET AL: "Discovery and Optimization of a Novel Class of Orally Active Nonpeptidic Endothelin-A Receptor Antagonists" J. MED. CHEM. (1996), 39(11), 2123-8 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, Mai 1996, XP002060941 siehe das ganze Dokument ---	1-9
P, X	DE 196 14 533 A (BASF AG) 16.Oktober 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche --- -/--	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. April 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/04/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

De Jong, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DE 196 14 542 A (BASF AG) 16.Oktober 1997 siehe Ansprüche ---	1-9
P,X	DE 196 14 534 A (BASF AG) 16.Oktober 1997 siehe das ganze Dokument -----	1-9

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung und zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

EP 97/06778

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19533023 A	18-04-96	AU 3804595 A WO 9611914 A EP 0785926 A FI 971529 A HR 950517 A NO 971675 A PL 319655 A SI 9520110 A	06-05-96 25-04-96 30-07-97 11-04-97 31-10-97 10-06-97 18-08-97 31-12-97
DE 19614533 A	16-10-97	AU 2636597 A WO 9738981 A	07-11-97 23-10-97
DE 19614542 A	16-10-97	AU 2636497 A WO 9738982 A	07-11-97 23-10-97
DE 19614534 A	16-10-97	AU 2294097 A WO 9738980 A	07-11-97 23-10-97

